



**@{3754/24}R)-@{3754/24}-)-4-CYANO-3-HYDROXYLACTIC ACID t-BUTYL ESTER AND ITS PRODUCTION**

**Patent number:** JP5331128  
**Publication date:** 1993-12-14  
**Inventor:** MIHASHI SHIGERU others: 02  
**Applicant:** TAKASAGO INTERNATL CORP  
**Classification:**  
**- international:** C07C255/20; C07C253/14  
**- european:**  
**Application number:** JP19920165496 19920602  
**Priority number(s):**

**Also published as:**

 EP0573184 (A)  
 EP0573184 (B)

**Report a data error here**

**Abstract of JP5331128**

**PURPOSE:**To provide a method for producing (R)-(-)-4-cyano-3-hydroxylactic acid t-butyl ester useful as an intermediate for medicines in high optical purity using (S)-(-)-4-halogeno-3-hydroxylactic acid t-butyl ester readily available from diketene as a raw material.

**CONSTITUTION:**A compound of formula I (Bu-t is t-butyl; X is Cl or Br) is dissolved in an aprotic polar solvent and an aqueous solution of a cyanide of the formula MCN (M is Na or K) is added to the solution and the compound of formula I is made to react with the cyanide of the formula MCN at 15-100 deg.C, preferably 40-70 deg.C for 2-3hr while stirring. Then, the reaction liquid is extracted with an organic solvent such as ethyl acetate, toluene, diisopropyl ether or methylene chloride and then washed with water and the solvent is distilled off and the resultant residue is recrystallized with toluene, ethyl acetate, ethanol, etc., to obtain (R)-(-)-4-cyano-3-hydroxylactic acid t-butyl ester of formula II. The compound of formula I is obtained by subjecting 4-halogenoacetoacetic acid t-butyl ester obtained from diketene to asymmetric hydrogenation reaction.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Patent Abstracts of Japan

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-331128

(43) 公開日 平成5年(1993)12月14日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 255/20		6917-4H		
253/14		6917-4H		

審査請求 未請求 請求項の数2(全 5 頁)

(21) 出願番号	特願平4-165496	(71) 出願人	000169466 高砂香料工業株式会社 東京都港区高輪3丁目19番22号
(22) 出願日	平成4年(1992)6月2日	(72) 発明者	三橋 茂 東京都大田区蒲田5丁目36番31号 高砂香料工業株式会社総合研究所内
		(72) 発明者	桜井 和俊 東京都大田区蒲田5丁目36番31号 高砂香料工業株式会社総合研究所内
		(72) 発明者	雲林 秀徳 東京都大田区蒲田5丁目36番31号 高砂香料工業株式会社総合研究所内
		(74) 代理人	弁理士 中本 宏 (外2名)

(54) 【発明の名称】 (R) - (-) - 4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸 t-ブチルエステル及びその製造方法

(57) 【要約】

【目的】 光学純度99% ee以上の(R) - (-) - 4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸 t-ブチルエステルを提供する。

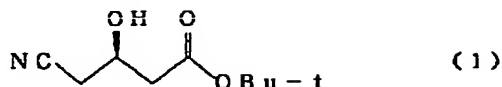
【構成】 4-ハロゲンアセト酢酸 t-ブチルエステルに不斉水素化反応を行い、生成した(S) - (-) - 4-ハロゲン-3-ヒドロキシ酪酸 t-ブチルエステルにシアノ化反応を行い再結晶して高光学純度の光学活性体として分離することにより前記目的化合物を得る。

1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 式(1)

## 【化1】



(式中Bu-tはt-ブチル基を示す。)で表される(R)-(-)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸t-ブチルエステル。

## 【請求項2】 一般式(2)

## 【化2】



(式中Xは塩素原子又は臭素原子を示し、Bu-tはt-ブチル基を示す。)で表される化合物に一般式(3)

## 【化3】 MCN (3)

(式中Mはナトリウム原子又はカリウム原子を示す。)で表されるシアン化物を反応せしめることを特徴とする請求項1記載の化合物の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、医薬中間体として有用な、(R)-(-)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸t-ブチルエステルに関し、この化合物は種々の医薬品中間体として多くの化合物へと導くことができる。例えば、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルル補酵素A(以下HMG-CoAと略記する。)還元酵素の阻害剤の活性部位と考えられているラクトン部位である4-ヒドロキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オンへと導くことができる。

## 【0002】

【従来の技術】(R)-(-)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エステル類は、コレステロール低下剤、HMG-CoA還元酵素の阻害剤として注目されているコンバクチン、メバロチンならびにブラバスタチンの活性部位であるラクトン部分に容易に変換できることが知られている。例えば、米国特許第4611067号明細書に記載されているように、(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エステルの水酸基をトリアルキルシリル基、テトラヒドロピラニル基などで保護した化合物を加水分解してアミドとし、酸処理することによって4-ヒドロキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オンへと導いている例がある。

【0003】あるいは、ジャーナル・オブ・メディカル・ケミストリー(J. Med. Chem.), 33巻, 2952頁(1990年)に記載のようにイソアスコルビン酸より調製した(S)-4-プロモ-3-ヒドロキシ酪酸メチルエステルを出発原料として水酸基を保護した後にハロゲン交換を行ないヨウ化物とし、ウィッティヒ-ホ

2

ナー(Wittig-Hornor)試薬とした後、数工程を経て分子内にリン化合物を含むHMG-CoA還元酵素の阻害剤へと導いている例がある。

【0004】更には、特許公報平3-502798号に記載のように水酸基を保護した4-シアノ酪酸誘導体にマロン酸誘導体を反応させることにより6-シアノ-3-オキソヘキサン酸誘導体へと導き、コレステロール生合成阻害剤へと導いている。

【0005】また、光学活性4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エステル類の合成は、アクタ・ケミカ・スカンジナビア(Acta Chem. Scand. B37巻, 341頁(1983年))に記載されている方法で、アラビノースやアスコルビン酸を不斉源として(S)-4-プロモ-3-ヒドロキシ酪酸メチルエステルに導いた後、あるいはカルボハイドレート・リサーチ(Carbohydrate, Res.), 72巻, 301頁(1979年)に記載のごとく、L-アスコルビン酸に過酸化水素と炭酸カルシウムを反応させることによって得られるスレオニンカルシウム塩1水和物に臭化水素を作用させジプロモ体を得てプロムヒドリンへと導いた後に、米国特許第4611067号明細書記載のごとく、水酸基を保護基(テトラヒドロピラニル、トリアルキルシリル、アルキルなど)で保護し、青酸ソーダを反応せしめる方法が知られている。

【0006】また、ブルテン・オブ・ケミカル・ソサイエティ・フランス(Bull. Chem. Soc. Fr.), 33巻, 732頁(1923年)には4-クロロ-3-ヒドロキシブチロニトリルを加水分解してカルボン酸とした後に、このものをエチルエステル化したものにシアン化カリウムを作用させて4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステルを得る方法が記載されている。しかし、この文献の方法で収率が低く、光学活性についても全く触れられていない。

【0007】ところで、このHMG-CoA還元酵素の阻害剤の活性はラクトン部分の水酸基の立体が重要な役割を果たすことが知られている。例えば、ジャーナル・オブ・メディカル・ケミストリー(J. Med. Chem.), 30巻, 1863頁(1987年)あるいはジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.) 51巻, 4931頁, (1986年)などには水酸基の位置による阻害活性の低下が記載されている。また、特開昭56-45470号公報および特開昭61-129178号公報には阻害活性を示すためにはコンバクチンやメビノリンなどのラクトン環において4位の水酸基の立体が(R)配置でなければならない旨の記載があり、従来の合成法においては光学活性体の分離をしなければならず、不要な異性体の生成を伴い工程も非常に長いとの記載がある。また、特開昭61-282342号公報にも同様の記載があり、有用な阻害活性を示すためには、ラクトン環の前駆体であるジヒドロキシカルボン酸の水酸基の立体がやはり(3R)と(5S)又は

(3S)と(5R)でなければならない旨の記載がある。

【0008】

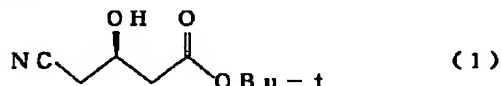
【発明が解決しようとする課題】以上のような報告例があるが、阻害活性の高いラクトン環部位を得るためには従来の反応では水酸基の保護が必要であったり、光学活性体の分離を行ったりしなければならず、工程も非常に長いものであった。したがって反応工程も短く操作が簡便な経済的な合成方法が望まれていた。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは前記課題を解決すべく種々検討した結果、ジケテンから得られる4-ハロゲノアセト酢酸t-ブチルエステルに不斉水素化反応を行うことにより、容易に得られる(S)-(-)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酪酸t-ブチルエステルにシアノ化反応を行うことによって簡便に医薬中間体として有用な(R)-(-)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸t-ブチルエステルを得ることを見出し本発明の完成に至った。

【0010】すなわち、本発明は式(1)

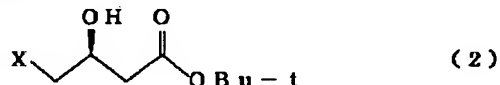
【化4】



(式中Bu-tはt-ブチル基を示す。)で表される(R)-(-)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸t-ブチルエステルに関する。

【0011】又本発明は一般式(2)

【化5】

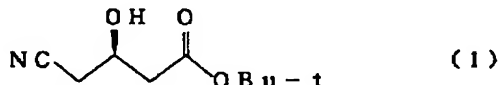


(式中Xは塩素原子又は臭素原子を示し、Bu-tはt-ブチル基を示す。)で表される(S)-(-)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酪酸t-ブチルエステルに一般式(3)

【化6】MCN (3)

(式中Mはナトリウム原子あるいはカリウム原子を示す。)で表されるシアン化物を反応せしめることにより式(1)

【化7】



で表される(R)-(-)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸t-ブチルエステルを製造する方法に関する。

【0012】本発明の原料である4-ハロゲノアセト酢酸t-ブチルエステルは例えば特開昭61-146191号公報記載の方法により容易にジケテンから得られるものである。また、光学活性な(S)-(-)-4-ハ

ロゲノ-3-ヒドロキシ酪酸t-ブチルエステルを得る方法としては、特開平1-211551号公報記載の方法により4-ハロゲノアセト酢酸エステル類をルテニウム-光学活性ホスフィン錯体、例えばRu:Cl<sub>2</sub>(BINAP)<sub>2</sub>(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>N[BINAPは2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルを示す]を触媒として用い不斉水素化を行うことによって得られるものである。この反応において、ルテニウム光学活性ホスフィンの配位子であるBINAPとしては(R)-(+)-BINAPを用いることにより(S)体の化合物が得られる。また、特開昭61-146191号公報記載のように4-ハロゲノアセト酢酸エステルを微生物発酵により光学活性(S)-(-)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酪酸t-ブチルエステルを得ることもできる。

【0013】次にシアノ化の工程は、不斉水素化によって得られた(S)-(-)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酪酸t-ブチルエステルをジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシドのような非プロトン性極性溶媒に溶かし、これに一般式(3)で表されるシアン化物の水溶液を加え、反応温度15℃~100℃好ましくは40~70℃の反応時間で2時間から5時間、好ましくは2時間から3時間攪拌することによって行なわれる。このようにして合成された化合物(1)は反応液を酢酸エチル、トルエン、ジイソプロピルエーテル、塩化メチレンなどの有機溶媒で抽出した後に水洗し、溶媒を留去し、得られた残渣をトルエン、酢酸エチル、エタノール、イソプロピルエーテルなどで再結晶することによって得られる。

【0014】本発明の有利な点の一つに式(1)で表される本発明化合物の高い光学純度という点がある。例えば、他の低級エステル(エチル、プロピル、n-ブチルなどのエステル)はそのものが液状であるために光学純度を上げる簡単な手段はないが、本発明化合物は結晶であるために他のエステルには適用できない再結晶により、光学純度を上げる操作ができる。この事実は本発明によって初めて知得されるものである。また、他の有利な点はシアノ化反応の際に他の低級エステルでは、けん化が起こり収率が低下するが、本化合物の場合はけん化が起こりにくいため収率も余り低下しない。

【0015】

【実施例】次に実施例により本発明を詳細に説明するが、本発明はこれら実施例によって限定されるものではない。なお、以下の測定には次の装置を用いた。

<sup>1</sup>H-NMR: AMX-400(400MHz)(ブルッカー社製)

内部標準物質: テトラメチルシラン

旋光度: DIP-360(日本分光工業(株)製)

光学純度および化学純度: 高速液体クロマトグラフィー L-6000(日立製作所(株)製)

5

検出器：UV検出器L-4000UV（日立製作所（株）製）

赤外吸収スペクトル：IR-810（日本分光工業（株）製）

$$\%ee = \{ ([R] - [S]) / ([R] + [S]) \} \times 100$$

ただし、[R]が多い場合の式。

#### 【0016】実施例1

(1) (S) - (-) - 4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸 t-ブチルエステルの製造法

あらかじめ窒素置換した100mlオートクレーブ（ハステロイ製）に、4-クロロアセト酢酸 t-ブチルエステル58.35g（0.3mol）と t-ブチルアルコール120mlを加え、ここに  $Ru_2Cl_4$  [(R) - (+) - BINAP]  $\cdot Et_3N$  250mg（0.00015mol）の塩化メチレン2ml溶液を加え、水素圧10~15 kg/cm<sup>2</sup>、反応温度100℃で2時間攪拌して水素化を行った。溶媒を留去して残渣を減圧蒸留して、無色透明液状の (S) - (-) - 4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸 t-ブチルエステル53.0gを得た。収率90%。光学純度92% ee。

【0017】融点：113~116℃/mmHg

旋光度  $[\alpha]_D^{25}$  -94.7°（メタノール，C=1.88）

IR (neat)  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3450, 2950, 1730, 1630

<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 2.55 (4H, m), 3.42 (1H, brs), 3.58 (2H, m), 4.22 (1H, m)

【0018】(2) (R) - (-) - 4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸 t-ブチルエステルの製造法

(1) で得られた (S) - (-) - 4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸 t-ブチルエステル36.7g（0.22mol）をジメチルスルホキシド120mlに溶かし、この溶液に青酸ソーダ12.7g（0.25mol）を含む水溶液45mlを加え、65℃で3時間攪拌した。転化率は100%であった。続いて反応液を酢酸エチル120mlで抽出し、得られた有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、蒸留し、(R) - (-) - 4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸 t-ブチルエステルの粗生成物22.6gを得た。収率65%、光学純度92%。

沸点：130~135℃/0.2mmHg

続いてこの粗生成物を80mlのトルエンにより再結晶して (R) - (-) - 4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸 t-ブチルエステル15.8gを得た。粗生成物からの収率70%。光学純度99% ee以上。

【0019】融点：63~64℃

旋光度  $[\alpha]_D^{25}$  -2.09°（メタノール，C=1.05）

IR (KBr)  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3450, 2950, 2250

6

\*融点：マイクロ融点測定器（柳本製作所（株）製）

光学活性な両鏡像体（enantiomer）の (R) と (S) のどちらがどのくらい多く存在するかを%表示した光学純度の表示法は次式による。

$$60, 1730, 1630, 1190$$

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 2.55 (2H, m), 3.45 (1H, brs), 3.59 (2H, dd, J=1.2Hz, 5.6Hz), 4.21 (1H, m)

#### 【0020】比較例1

(R) - (-) - 4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸 n-ブチルエステルの製造方法

あらかじめ窒素置換した100mlオートクレーブ（ハステロイ製）に、4-クロロアセト酢酸 n-ブチルエステル38.8g（0.2mol）と n-ブチルアルコール50mlを加え、ここに  $Ru_2Cl_4$  [(R) - (+) - BINAP]  $\cdot Et_3N$  73mgの塩化メチレン2ml溶液を加え、水素圧11~12 kg/cm<sup>2</sup>、反応温度100℃で2時間攪拌して水素化を行った。溶媒を留去した後、残渣を減圧蒸留して (S) - (-) - 4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸 n-ブチルエステル35.0gを得た。収率90%。光学純度94% ee。

【0021】融点：118~120℃/2mmHg

旋光度  $[\alpha]_D^{25}$  -14.1°（クロロホルム，C=1）

IR (neat)  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3450, 2950, 1730, 1630

<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 0.94 (3H, t, J=7.3Hz), 1.39 (2H, m), 1.62 (2H, m), 2.63 (4H, m), 4.14 (2H, t, J=6.7Hz), 4.35 (1H, m)

【0022】引き続き、得られた (S) - (-) - 4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸 n-ブチルエステルを実施例1と同様の方法により (R) - (-) - 4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸 n-ブチルエステルへと導いた。すなわち、(S) - (-) - 4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸 n-ブチルエステル58.5g（0.3mol）をジメチルスルホキシド180mlに溶かしこの溶液に青酸ソーダ16.7g（0.34mol）を含む水溶液67.5ml中に加え、65℃で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水洗した後に、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、蒸留し (R) - (-) - 4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸 n-ブチルエステルを得た。収率58%。光学純度94% ee。

【0023】沸点：125℃/0.5mmHg

旋光度  $[\alpha]_D^{25}$  -23.5°（クロロホルム，C=1.48）

IR (neat)  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3450, 2950, 2250

7

260, 1730, 1630, 1190

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.39 (2H, m), 1.62 (2H, m), 2.63 (4H, m), 4.14 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 4.35 (1H, m)

## 【0024】比較例2

(R) - (-) - 4 - シアノ - 3 - ヒドロキシ酪酸エチルエステルの製造法

実施例1および比較例1と同様にして得られた (S) - (-) - 4 - クロロ - 3 - ヒドロキシ酪酸エチルエステル (36.7g, 0.22mol) をジメチルスルホキシド120mlに溶かし、ここへ青酸ソーダ (12.7g, 0.25mol) の水溶液45mlを加える。続いて65℃に加熱し、2時間攪拌し反応を終了した。転化率90%。反応溶液を酢酸エチル120mlで抽出し、有機層を水400mlで洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥する。水層は酢酸エチル60mlで2回抽出し、有機層と合わせて乾燥する。溶媒留去した後、蒸留して (R) - (-) - 4 - シアノ - 3 - ヒドロキシ酪酸エチルエステルを20g得た。収率57.5%。光学純度95.6% ee.

【0025】沸点: 115℃/2mmHg

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  -27.0° ( $\text{CHCl}_3$ ,  $C=1.1$ )

IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3450, 2970, 2260, 1730, 1630

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.29 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.63 (4H, brs), 3.42 (1H, brs), 4.20 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ )

8

z), 4.34 (1H, m)

## 【0026】比較例3

(R) - (-) - 4 - シアノ - 3 - ヒドロキシ酪酸プロピルエステルの製造法比較例2と同様にして (S) - (-) - 4 - クロロ - 3 - ヒドロキシ酪酸プロピルエステルを原料として (R) - (-) - 4 - シアノ - 3 - ヒドロキシ酪酸プロピルエステルを得た。

収率56.5%。光学純度95% ee.

【0027】沸点: 110℃/0.3mmHg

旋光度  $[\alpha]_D^{25}$  -23.6° ( $\text{CHCl}_3$ ,  $C=1.1$ )

IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3450, 2950, 2260, 1730, 1630, 1190

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.96 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.68 (2H, d, d, q,  $J=0.2, 6.7, 7.4\text{Hz}$ ), 2.62 (4H, m), 4.10 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 4.34 (1H, m)

## 【0028】

【発明の効果】本発明においてはジケテンより容易に得られる4-ハロゲノアセト酢酸t-ブチルエステルを不斉水素化して得られる (S) - (-) - 4 - ハロゲノ - 3 - ヒドロキシ酪酸t-ブチルエステルをシアン化物によりシアノ化することにより、高い光学純度の (R) - (-) - 4 - シアノ - 3 - ヒドロキシ酪酸t-ブチルエステルを得ることができる。本発明により経済的かつ工業的規模で光学活性な4-シアノ - 3 - ヒドロキシ酪酸t-ブチルエステルを製造することが可能である。